

博士(医学) 本間 裕士

学位論文題名

月経周期が健常女性の睡眠と直腸温リズムに及ぼす影響

学位論文内容の要旨

従来より様々な精神疾患で月経周期に関連した症状の変動を見ることが知られている。しかしながら、健常女性において月経周期が夜間の睡眠ならびに生体リズムにどのように影響を与えていたかに関しては、現在なお一致した見解は得られていない。そこで、恒常環境下において健常女性の1月経周期内における各種の生理学的指標の測定を行い、終夜睡眠中におけるδ波帯域近傍の睡眠徐波の変動を周波数解析を用いて調べ、直腸温リズムの変化と併せて検討した。

3カ月以上にわたる事前の基礎体温表の記録から、月経周期が規則的(26日～36日)で、基礎体温が二相性を示すことが確認されている18歳から19歳の健常女性11名を対象とした。温度、湿度を一定に保った住居型実験室内にて、各被検者に個室を割当て、連續5週にわたって毎週金曜日の夕方から月曜日の朝までの3日間ずつ生活させ、夜間眠気を感じた時点で就床し、翌朝本人が自然覚醒した時点で起床するように指示して睡眠覚醒時刻を記録させた。実験室入室中は、被験者全員の直腸温を5分間隔で測定し、また、第1夜から第3夜までは終夜ポリグラフを記録した。

実験期間中記録された基礎体温表から、低体温相を月経期と卵胞期、高体温相を黄体前期と黄体後期とに分けて検討したが、5回の実験室入室期間中にこの4つの期のいずれかが一度も含まれなかった者、及び実験中に健康上の問題があった者が4名、脳波記録にアーチファクトが混入し周波数解析に不適当な者が1名いた。このためこれらの被験者のデータを除外し、直腸温リズムの検討は7名のデータについて、周波数解析は6名のデータについて行った。

終夜ポリグラフは北大方式の携帯型脳波記録装置を用いて行い、C3-A2、C4-A1、Cz-A2、Pz-A1の脳波4チャンネルと、眼球運動2チャンネル、オトガイ筋電図1チャンネル、心電図1チャンネルをアナログテープに記録した。第2夜目のC3-A2の脳波信号にオフラインで12.5Hzの高周波フィルタをかけ、サンプリング周波数62.5HzでA/D変換した。変換後の信号にハミング窓を適用して、512ポイントごとに高速フーリエ変換を行い、0.5-1.0 Hz、1.0-1.5 Hz、1.5-2.0 Hz、2.0-2.5 Hzの4周波数帯域について毎分の平均のパワーデンシティー(PD)値(単位： $\mu V^2/Hz$)を計算した。次に視察で脳波の波形にアーチファクトの混入が認められる部分のPD値を除外した上で、入眠時から覚醒までの一晩の全PD値と各NREM睡眠中の平均のPD値を求めた。後者は、同時に行った国際判定基準による20秒ごとの視察判定の結果をもと

にして計算し、そのうち第1、第2、第3周期についてのNREM睡眠中の平均のPD値(PDn1、PDn2、PDn3)を検討に使用した。

統計学的検定については、脳波のPD値に関しては対数変換により正規化した上でGreenhouse-Geisserで補正した重複測定分散分析を適用した。直腸温は、2日目の正午から3日目の正午までの24時間のデータにおいて、加算平均値と最小自乗法によって求められた振幅、位相について、4期の間でFriedman検定を行って検討し、危険率5%未満で有意差が認められた項目に関する検討では、Tukey法による多重比較を行った。

7名の月経開始日から実験室入室までの期間(平均値±標準偏差)は、月経開始日を0、開始前日を-1、前々日を-2...と表示すると、月経期； 1.3 ± 1.6 、卵胞期； -20.1 ± 2.3 、黄体前期； -13 ± 2.3 、黄体後期； -6 ± 2.3 であった。

終夜脳波の一晩を通じての全PD値は、1.5-2.0Hz、2.0-2.5Hz帯域で、卵胞期が他の期に比べて有意に高値を示していた。また、0.5-1.0Hz、1.0-1.5Hz及び1.5-2.0Hz帯域で、各月経周期とPDn1～PDn3との間で有意に交互作用が認められた。すなわち、月経期、卵胞期、黄体前期ではPDn2に比較してPDn3が有意に低値を示したのに対し、黄体後期では有意差が認められず、特に0.5-1.0Hzといった遅い帯域では、PDn1～PDn3がほとんど同じ値を示していた。なお、2.0-2.5Hz帯域では各月経周期間の差ではなく、PDn1、PDn2、PDn3の順に有意にPD値が減少していた。

直腸温の各月経周期ごとの24時間の平均値は黄体後期で他の期より $0.12 \sim 0.18^{\circ}\text{C}$ 高くなっていたが有意差は認められなかった。振幅は、低温相にあたる月経期、卵胞期がそれぞれ 0.33°C 、 0.38°C なのに比較し、高温相にあたる黄体前期、黄体後期ではそれぞれ 0.29°C 、 0.23°C と低振幅で、4期の間で有意差が認められ、特に黄体後期が卵胞期に比較し有意に低振幅であった。これは、黄体後期では夜間の直腸温が他の期と比較して高値であることによると思われた。頂点位相に関しては、4期とも午後5時前後の約40分間に集中しており、4群間で有意差は認められなかった。

月経周期に伴う睡眠変動が何によってもたらされているかは不明である。例えば、性ホルモンの変動が脳内でのニューロステロイドの生合成等に影響を及ぼすことによって中枢性の効果をもたらしていると仮定することは可能であるが、その究明には生化学的な研究の発展をまたなければならないと考えられる。一方、直腸温リズムの変化の機序に関しては、基礎体温に関する従来の報告から類推可能である。高温相における基礎体温の上昇の一因には、progesterone、estrogen、及びその代謝産物等がニューロンの活動性の変化を介して体温のセットポイントを上昇させることができると報告がある。性ホルモンは一日中分泌されていることから、基礎体温上昇が性ホルモンによる体温のセットポイントの上昇を介しての作用と考えるならば、前述したような直腸温リズムの変化も同様に、性ホルモンの作用による可能性がある。

いずれにせよ、今回、周波数解析を用いることによって月経周期に伴う睡眠徐波の変動が明らかになり、また、直腸温リズムの変動がより明確になった。このことは、生理的及び病態レベルにおいて、女性の月経周期に伴う精神症状や睡眠の変化を解明するのに役立つと期待される。

学位論文審査の要旨

主査 教授 小山 司
副査 教授 本間 研一
副査 教授 藤本 征一郎

学位論文題名

月経周期が健常女性の睡眠と直腸温リズムに及ぼす影響

学位論文の概容は以下の通りであった。

月経周期が規則的で、基礎体温が二相性を示すことが確認されている18歳から19歳の健常女性11名を、温度、湿度を一定に保った住居型実験室内にて連続5週にわたって3日間ずつ生活させ、実験室入室中に、直腸温を5分間隔で測定し、また、第1夜から第3夜までは終夜ポリグラフを記録した。基礎体温表から、低体温相を月経期と卵胞期、高体温相を黄体前期と黄体後期とに分けて検討した。周波数解析は、第2夜目のC3-A2の脳波信号に高速フーリエ変換を行い、0.5-1.0 Hz、1.0-1.5 Hz、1.5-2.0 Hz、2.0-2.5 Hzの4周波数帯域について毎分の平均のパワーデンシティー(PD)値を計算し、入眠時から覚醒までの一晩の全PD値と、第1、第2、第3周期についてのNREM睡眠中の平均のPD値(PDn1、PDn2、PDn3)を検討に使用した。

7名の月経開始日から実験室入室までの期間(平均値±標準偏差)は、月経開始日を0、開始前日を-1、前々日を-2...と表示すると、月経期； 1.3 ± 1.6 、卵胞期； -20.1 ± 2.3 、黄体前期； -13 ± 2.3 、黄体後期； -6 ± 2.3 であった。終夜脳波の一晩を通じての全PD値は、1.5-2.0Hz、2.0-2.5Hz帯域で、卵胞期が他の期に比べて有意に高値を示していた。また、0.5-1.0 Hz、1.0-1.5 Hz、及び1.5-2.0 Hz 帯域で、各月経周期とPDn1～PDn3との間で有意に交互作用が認められた。すなわち、月経期、卵胞期、黄体前期ではPDn2に比較してPDn3が有意に低値を示したのに対し、黄体後期では有意差が認められず、特に0.5-1.0 Hzといった遅い帯域では、PDn1～PDn3がほとんど同じ値を示していた。なお、2.0-2.5Hz帯域では各月経周期間の差はなく、PDn1、PDn2、PDn3の順に有意にPD値が減少していた。直腸温の各月経周期ごとの24時間の平均値は黄体後期で他の期より $0.12 \sim 0.18^{\circ}\text{C}$ 高くなっていたが有意差は認められなかった。振幅は、低温相にあたる月経期、卵胞期がそれぞれ 0.33°C 、 0.38°C なのに比較し、高温相にあたる黄体前期、黄体後期ではそれぞれ 0.29°C 、 0.23°C と低振幅で、4期の間で有意差が認められ、特に黄体後期が卵胞期に比較し有意に低振幅であった。これは、黄体後期では夜間の直腸温が他の期と比較して高値であることによると思われた。頂点位相に関しては、4群間で有意差は認められなかった。以上の結果に関し、従来の他の研究者の報告との異同に関して触れ、また、月経周期に伴う睡眠変動や直腸温リズムの変化の機序と性ホルモン等との関係について考察を加えた。

公開発表は26名の聴衆の前で行われ、寺沢浩一教授から実験条件について、及び月経周期と直腸温リズムの変化の関係について質問があった。ついで藤本征一郎教授から、直

腸温の平均値に月経周期による有意差がなかった理由、検定に用いた統計法、夜間または起床時の直腸温の月経周期による有意差の有無、黄体期で直腸温リズムの振幅が低下する理由、プロゲステロン以外の体温上昇作用を有するステロイドの有無などについて質問があった。さらに本間研一教授から、高速フーリエ解析を用いた徐波の解析で得られた所見、黄体後期で夜間の直腸温の低下が減少する生理学的機序、月経周期に伴う睡眠徐波と直腸温リズムの変動の因果関係、黄体後期に夜間の直腸温の低下が減少することと精神症状との因果関係などについての質問があった。最後に主査より学位論文の結果からどのような臨床的発展が期待できるか、及び自覚的睡眠感との関係に関する質問があった。これらの質問に対して、申請者は概ね妥当な解答を行なった。

本研究の結果は、月経周期に伴う睡眠徐波と直腸温リズムの変動を明らかにするものである。また、今後、生理的及び病態レベルにおいて、女性の月経周期に伴う精神症状や睡眠の変化をさらに解明するのに役立つことが期待される。

審査員一同は、これらの成績を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。